

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg empagliflozīna (empagliflozinum) un 5 mg linagliptīna (linagliptinum).

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg empagliflozīna (empagliflozinum) un 5 mg linagliptīna (linagliptinum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Blāvi dzeltena, trīsstūrveidā izliekta apvalkotā tablete ar plakanām skaldnēm un slīpām malām. Tās vienā pusē ir iespiests uzņēmuma Boehringer Ingelheim simbols, bet otrā pusē ir iespiests "10/5" (tabletes izmēri – 8 mm katra mala).

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Blāvi sārta, trīsstūrveidā izliekta apvalkotā tablete ar plakanām skaldnēm un slīpām malām. Tās vienā pusē ir iespiests uzņēmuma Boehringer Ingelheim simbols, bet otrā pusē ir iespiests "25/5" (tabletes izmēri – 8 mm katra mala).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles Glyxambi, kas ir empagliflozīna un linagliptīna fiksēta devu kombinācija, ir paredzētas 18 gadus vecu un vecāku pieaugušo, kuriem ir 2. tipa cukura diabēts, ārstēšanai:

- lai uzlabotu glikēmijas kontroli gadījumos, kad metformīns un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājums apvienojumā ar vienu no Glyxambi monokomponentēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- ja jau tiek lietots empagliflozīns un linagliptīns atsevišķu tablešu veidā.

(Pieejamos datus par pētītajām kombinācijām skatīt 4.2., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Ieteicamā sākuma deva ir viena Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotā tablete (10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna) vienu reizi dienā.

Pacientiem, kuri panes šo sākuma devu un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz vienai Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotajai tabletei (25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna) vienu reizi dienā.

Glyxambi lietojot kombinācijā ar metformīnu, līdzšinējā devā ir jāturpina arī metformīna lietošana.

Glyxambi lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, var apsvērt mazākas sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš ir lietojuši empagliflozīnu (devā 10 mg vai 25 mg dienā) un linagliptīnu (devā 5 mg dienā) un to vietā uzsāk lietot Glyxambi, fiksētās devu kombinācijas veidā ir jālieto tāda pati empagliflozīna un linagliptīna dienas deva, kāda tika lietota atsevišķu tablešu veidā.

### Izlaistas devas

Ja ir izlaista deva un līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlikušas 12 vai vairāk stundas, tā ir jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Nākamā deva ir jālieto paredzētajā laikā. Ja ir izlaista deva un līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlikušas mazāk nekā 12 stundas, deva ir jāizlaiž, un nākamā deva ir jālieto paredzētajā laikā. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Empagliflozīna glikēmiskā efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības. Lai samazinātu kardiovaskulāro risku pacientiem ar aGFĀ zemāku par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kā papildterapija standarta ārstēšanai jālieto 10 mg empagliflozīna deva vienu reizi dienā (skatīt 1. tabulu). Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem empagliflozīna glikēmiju pazeminošā efektivitāte ir samazināta un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās varētu nebūt, ja nepieciešama turpmāka glikēmijas kontrole, jāapsver citu antihiperģlikēmisko līdzekļu pievienošana. Ieteikumus par devas pielāgošanu atbilstoši aGFĀ vai CrCl skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu

aGFĀ [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] vai CrCl [ml/min]	Empagliflozīns	Linagliptīns
≥60	Uzsākt lietošanu ar 10 mg.  Pacientiem, kuri panes 10 mg un kuriem nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz 25 mg.	5 mg  Linagliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
no 45 līdz <60	Uzsākt lietošanu ar 10 mg. <sup>b</sup>  Turpināt lietot 10 mg pacientiem, kuri jau lieto empagliflozīnu.	
no 30 līdz <45	Uzsākt lietošanu ar 10 mg. <sup>b</sup>  Turpināt lietot 10 mg pacientiem, kuri jau lieto empagliflozīnu. <sup>b</sup>	
<30	Empagliflozīna lietošana nav ieteicama.	

<sup>a</sup> Skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

<sup>b</sup> Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un konstatētu kardiovaskulāro slimību

Glyxambi nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav pietiekamu datu par empagliflozīna lietošanu šiem pacientiem (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Empagliflozīna iedarbība ir pastiprināta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un šādu pacientu ārstēšanas pieredze ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ Glyxambi šajā populācijā lietot nav ieteicams.

#### *Gados vecāki pacienti*

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, lietojot gados vecākiem pacientiem, ir jāpievērš uzmanība nieru darbībai un jāņem vērā dehidratācijas risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā ļoti ierobežoto pieredzi, lietojot 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, Glyxambi lietošanu šajā populācijā uzsākt nav ieteicams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Glyxambi drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Glyxambi tabletes ir lietojamas iekšķīgi, un tās ar regulāriem intervāliem var lietot jebkurā dienas laikā maltītes laikā vai neatkarīgi no maltītes. Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, jebkuru citu nātrija-glikozes kotransportvielas-2 (*Sodium-Glucose-Co-Transporter-2, SGLT-2*) inhibitoru, jebkuru citu dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Diabētiskā ketoacidoze

Saņemti ziņojumi par retiemi diabētiskās ketoacidozes (DKA) gadījumiem, tai skaitā dzīvību apdraudošiem un letāliem gadījumiem, ar SGLT-2 inhibitoriem, tai skaitā empagliflozīnu, ārstētiem pacientiem. Vairākos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija atipiskas – tikai mēreni paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs (zem 14 mmol/l (250 mg/dl)). Nav zināms, vai, lietojot lielākas empagliflozīna devas, ir lielāks DKA rašanās risks.

DKA iespējamība ir jāapsver tādu nespecifisku simptomu gadījumā kā slikta dūša, vemšana, anoreksija, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, apgrūtināta elpošana, dezorientācija, netipisks nogurums vai miegainība. Konstatējot šos simptomus, ketoacidozes noteikšanas izmeklējumi pacientiem ir jāveic nekavējoties, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs rādītājiem.

Pacientiem ar iespējamu vai diagnosticētu DKA, ārstēšana ar empagliflozīnu ir nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, empagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas ir jāapsver faktori pacienta anamnēzē, kuru dēļ pacientam varētu būt predispozīcija uz ketoacidozi.

Lielāka DKA iespējamība ir pacientiem ar mazu bēta šūnu funkcijas rezervi (piem., pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ar zemu C-peptīdu rādītāju vai latentu autoimūnu diabētu pieaugušajiem (LADP) vai pacienti ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar veselības traucējumiem, kas izraisa ierobežotu pārtikas uzņemšanu vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kuriem ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kuriem akūtas slimības, ķirurģisku manipulāciju vai alkohola atkarības dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. Lietojot SGLT-2 inhibitorus šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Atsākt ārstēšanu ar SGLT-2 inhibitoriem pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšanas ar SGLT-2 inhibitoru laikā ir konstatēta DKA, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad tiek konstatēts un novērsts cits nepārprotami provocējošs faktors.

Glyxambi nedrīkst lietot 1. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai. Klīnisko pētījumu programmas dati pierāda, ka tiem 1. tipa cukura diabēta pacientiem, kuri papildus insulīnam ārstēti ar 10 mg un 25 mg empagliflozīna, palielinās DKA gadījumu skaits līdz biežai sastopamībai, salīdzinot ar placebo.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem aGFĀ ir zemāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir < 60 ml/min, empagliflozīna/linagliptīna dienas deva ir ierobežota līdz 10 mg/5 mg (skatīt 4.2. apakšpunktā). Empagliflozīnu/linagliptīnu nav ieteicams lietot, ja aGFĀ ir zemāks par 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir zemāks par 30 ml/min. Empagliflozīnu/linagliptīnu nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Nav pietiekamu datu par zāļu lietošanu šiem pacientiem (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

##### Nieru darbības kontrole

Ieteicams novērtēt nieru darbību:

- pirms empagliflozīna/linagliptīna lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā, t.i., vismaz vienu reizi gadā (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms jebkuru papildu zāļu vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, ja tām ir iespējama negatīva ietekme uz nieru darbību.

## Aknu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu bojājumiem empagliflozīna lietošanas laikā. Cēloniskā saistība starp empagliflozīna lietošanu un aknu bojājumiem nav pierādīta.

## Hematokrīta paaugstināšanās

Empagliflozīna terapijas laikā novēroja hematokrīta paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Hroniska nieru slimība

Ir pieredze ar empagliflozīna lietošanu diabēta ārstēšanai pacientiem ar hronisku nieru slimību (aGFĀ  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) — gan ar albuminūriju, gan bez tās. Pacienti ar albuminūriju var gūt lielāku ieguvumu no ārstēšanas ar empagliflozīnu.

## Dehidratācijas risks

Ņemot vērā SGLT-2 inhibitoru darbības mehānismu, terapijas izraisīto glikozūriju pavadošā osmotiskā diurēze var izraisīt nelielu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem empagliflozīna izraisīta asinsspiediena pazemināšanās var radīt risku (piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību, antihipertensīvos līdzekļus (piem., tiazīdu grupas un cilpas diurētiskos līdzekļus, skatīt arī 4.5. apakšpunktu) lietojošiem pacientiem ar hipotensiju anamnēzē vai 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem).

Gadījumos, kad ir iespējama organisma dehidratācija (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), pacientiem, kuri lieto empagliflozīnu, ieteicams rūpīgi kontrolēt dehidratācijas pakāpi (piemēram, fizikālie izmeklējumi, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskās analīzes, tostarp hematokrīta līmeņa noteikšana), kā arī elektrolītu līdzsvaru organismā. Ir jāapsver ārstēšanas ar Glyxambi pārtraukšana līdz brīdim, kad tiek novērsta dehidratācija.

## Gados vecāki pacienti

Lietojot empagliflozīnu (jo īpaši 25 mg dienā) 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ir ziņots par paaugstinātu dehidratācijas nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc šiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš šķidrums uzņemšanai, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas var radīt dehidratāciju (piem., diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori). Ir ierobežota pieredze par Glyxambi lietošanu pacientiem, vecākiem par 75 gadiem, un nav pieredzes par Glyxambi lietošanu 85 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Glyxambi terapijas uzsākšana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Urīnceļu infekcijas

Glyxambi klīniskajos pētījumos urīnceļu infekciju biežums ar Glyxambi ārstētajiem pacientiem un ar empagliflozīnu vai linagliptīnu ārstētajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs. Biežums bija līdzīgs urīnceļu infekciju biežumam empagliflozīna klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apvienotajos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos, kuru ilgums bija no 18 līdz 24 nedēļām, gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo, un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par komplikētu urīnceļu infekciju gadījumiem pēcreģistrācijas periodā, tostarp pielonefrītu un urosepsi, pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu. Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās ar Glyxambi ārstēti pacienti, ziņojumi par pielonefrītu un urosepsi netika saņemti. Tomēr ir jāapsver Glyxambi lietošanas pārtraukšana uz laiku pacientiem ar komplikētām urīnceļu infekcijām.

### Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējoša fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Glyxambi lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

### Apakšējās ekstremitātes amputācijas

Pašlaik notiekošos, ilglaicīgos klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Visiem pacientiem ar cukura diabētu ir svarīgi sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

### Sirds mazspēja

Empagliflozīna lietošanas pieredze Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) I-II funkcionālajā klasē ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes, lietojot empagliflozīnu NYHA III-IV funkcionālajā klasē. *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā 10,1% pacientu ziņoja par sirds mazspēju, uzsākot pētījumu. Kardiovaskulāras nāves gadījumu skaita samazināšanās šiem pacientiem atbilda vispārējās pētījuma populācijas rādītājam.

### Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Pacientiem, kuri lieto Glyxambi, empagliflozīna iedarbības mehānisma dēļ būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

### 1,5-anhidroglucīta (1,5-AG) testa traucējumi

Nav ieteicams uzraudzīt glikēmijas kontroli ar 1,5-AG testu, jo pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, 1,5-AG mērījumi glikēmijas kontroles novērtēšanai nav ticami. Ieteicams lietot alternatīvas metodes glikēmijas kontroles uzraudzībai.

### Akūts pankreatīts

Dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru lietošana tiek saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Pacientiem, kuri lietoja linagliptīnu, novērots akūts pankreatīts. Zāļu kardiovaskulārā un renālā drošuma pētījumā (CARMELINA) ar mediāno novērošanas periodu 2,2 gadi par apstiprinātu akūtu pankreatītu ziņoja 0,3 % pacientu linagliptīna lietotāju grupā un 0,1 % pacientu placebo lietotāju grupā. Pacienti jāinformē par raksturīgajiem akūta pankreatīta simptomiem.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, Glyxambi lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināts akūts pankreatīts, Glyxambi lietošanu atsākt nedrīkst. Ir jāievēro piesardzība pacientiem ar pankreatītu anamnēzē.

### Bullozais pemfigoīds

Pacientiem, kuri lietoja linagliptīnu, novērots bullozais pemfigoīds. Pētījumā CARMELINA linagliptīna lietotāju grupā par bullozo pemfigoīdu ziņoja 0,2 % pacientu, bet placebo lietotāju grupā šādi ziņojumi netika saņemti. Rodoties aizdomām par bullozo pemfigoīdu, Glyxambi lietošana ir jāpārtrauc.

## Lietošana kopā ar zālēm, kurām ir zināma spēja izraisīt hipoglikēmiju

Empagliflozīna un linagliptīna kā atsevišķu vielu izraisītās hipoglikēmijas biežums bija līdzīgs placebo, lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar citiem pret diabēta līdzekļiem, par kuriem nav zināms, ka tie izraisa hipoglikēmiju (piem., metformīns, tiazolidīndioni). Lietojot kombinācijā ar pret diabēta līdzekļiem, kuriem ir zināma spēja izraisīt hipoglikēmiju (piem., sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un/vai insulīnu), abu vielu izraisītās hipoglikēmijas biežums palielinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav datu par Glyxambi lietošanas izraisītās hipoglikēmijas risku, lietojot kopā ar insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Glyxambi kombinācijā ar pret diabēta līdzekļiem. Var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Zāļu mijiedarbības pētījumi, lietojot Glyxambi un citas zāles, nav veikti, taču šādi pētījumi ir veikti, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi. Ņemot vērā farmakokinētikas pētījumu rezultātus, Glyxambi devas korekcija, lietojot kopā ar bieži ordinētām zālēm (izņemot tālāk tekstā minētās), netiek ieteikta.

#### Farmakodinamiskā mijiedarbība

##### Insulīns un sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Insulīns un sulfonilurīnvielas atvasinājumi var paaugstināt hipoglikēmijas risku. Tāpēc, lietojot kombinācijā ar Glyxambi, var būt jāsamazina insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

##### Diurētiskie līdzekļi

Empagliflozīns var pastiprināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo iedarbību un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Farmakokinētiskā mijiedarbība

##### Citu zāļu ietekme uz empagliflozīnu

Empagliflozīns galvenokārt tiek izvadīts neizmainītā veidā. Uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāzes (UGT) metabolizē nelielu daļu, un tādēļ klīniski nozīmīga UGT inhibitoru ietekme uz empagliflozīnu nav sagaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu). UGT indukcijas (piemēram, rifampicīna vai fenitoīna izraisītās indukcijas) ietekme uz empagliflozīnu nav pētīta. Nav ieteicama vienlaicīga ārstēšana ar UGT enzīmu stimulatoriem, jo pastāv empagliflozīna efektivitātes samazināšanās risks. Ja vienlaicīgi ir jālieto šo UGT enzīmu stimulators, ir jāveic glikēmijas kontroles uzraudzība, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz Glyxambi lietošanu ir atbilstoša.

Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar probenecīdu (UGT enzīmu un OAT3 inhibitors), maksimālā empagliflozīna koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) palielinājās par 26%, bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes (area under the concentration-time curve, AUC) palielinājās par 53%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Mijiedarbības pētījumā ar gemfibrozilu (OAT3 un OATP1B1/1B3 transportvielu inhibitors *in vitro*) tika konstatēts, ka pēc vienlaicīgas lietošanas empagliflozīna  $C_{max}$  palielinājās par 15%, bet AUC palielinājās par 59%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot kopā ar rifampicīnu, OATP1B1/1B3 transportvielu inhibīcija izraisīja empagliflozīna  $C_{max}$  palielināšanos par 75% un AUC palielināšanos par 35%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka empagliflozīna farmakokinētiku neietekmē vienlaicīga metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, varfarīna, verapamila, ramiprila, simvastatīna, torasemīda un hidrohlortiazīda lietošana.

#### Empagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Empagliflozīns var palielināt litija izvadīšanu caur nierēm, un litija līmenis asinīs var samazināties. Pēc empagliflozīna lietošanas uzsākšanas un devas izmaiņām biežāk jāuzrauga litija koncentrācija serumā. Lūdzu, nosūtiet pacientu pie ārsta, kas parakstīja litiju, lai uzraudzītu litija koncentrāciju serumā.

Mijiedarbības pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem liecina, ka empagliflozīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, simvastatīna, varfarīna, ramiprila, digoksīna, diurētisko līdzekļu un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

#### Citu zāļu ietekme uz linagliptīnu

Rifampicīna vienlaicīga lietošana samazināja linagliptīna iedarbību par 40%, un tas liecina, ka linagliptīna efektivitāte var samazināties, to lietojot kombinācijā ar spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) vai citohroma P450 (CYP) izoenzīma CYP3A4 induktoru (jo īpaši tad, ja tie tiek lietoti ilgstoši) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietošana vienlaikus ar citiem spēcīgiem P-gp un CYP3A4 induktoriem, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu, nav pētīta.

Lietojojot vienlaikus vienreizēju perorālu linagliptīna 5 mg devu un vairākas perorālas spēcīga P-glikoproteīna un CYP3A4 inhibitora ritonavīra 200 mg devas, linagliptīna AUC un  $C_{max}$  palielinājās aptuveni attiecīgi divas un trīs reizes. Brīvās koncentrācijas, kas parasti terapeitiskā devā linagliptīnam ir mazākas par 1%, pēc lietošanas vienlaicīgi ar ritonavīru paaugstinājās 4 līdz 5 reizes. Simulējot linagliptīna līdzsvara koncentrāciju plazmā kopā ar ritonavīru un bez tā, konstatēja, ka iedarbības pastiprināšanās neizraisa pastiprinātu uzkrāšanos. Šīs linagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Tādēļ klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem P-glikoproteīna/CYP3A4 inhibitoriem nav sagaidāma.

Mijiedarbības pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem liecina, ka metformīna un glibenklamīda vienlaicīga lietošana neietekmē linagliptīna farmakokinētiku.

#### Linagliptīna ietekme uz citām zālēm

Linagliptīns ir vāji konkurējošs un viegli līdz vidēji spēcīgs uz mehānismu balstīts CYP izoenzīma CYP3A4 inhibitors, bet tas nenomāc citus CYP izoenzīmus. Tas nav CYP izoenzīmu induktors. Linagliptīns ir P-glikoproteīna substrāts, un tas vāji nomāc P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu.

Linagliptīnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz metformīna, glibenklamīda, simvastatīna, pioglitazona, varfarīna, digoksīna, empagliflozīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* iegūtus pierādījumus par vāju spēju izraisīt zāļu mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp un organiskās katjonu transportvielas (OKT) substrātiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par empagliflozīna un linagliptīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka empagliflozīns un linagliptīns šķērso placentu grūtniecības beigās, bet neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz agrīno embrionālo attīstību, lietojot empagliflozīnu vai linagliptīnu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tomēr empagliflozīna lietošanas pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nevēlamu ietekmi uz pēcnācēju postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams atturēties no Glyxambi lietošanas grūtniecības laikā.

## Barošana ar krūti

Dati par empagliflozīna un linagliptīna izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejami. Pieejamie neklīniskie dati dzīvniekiem liecina par empagliflozīna un linagliptīna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Glyxambi nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

## Fertilitāte

Pētījumi par Glyxambi vai atsevišķo aktīvo vielu ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Empagliflozīna un linagliptīna kā atsevišķu vielu lietošanas neklīniskie pētījumi neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Glyxambi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti ir jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā (jo sevišķi, ja Glyxambi lieto kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, par kurām ir zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju (piem., insulīnu un tā analogus, sulfonilurīnvielas atvasinājumus).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija urīnceļu infekcija (7,5%, lietojot Glyxambi, kas satur 10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīnu, un 8,5%, lietojot Glyxambi, kas satur 25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna) (skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Nopietnākās nevēlamās blakusparādības bija ketoacidoze (< 0,1%), pankreatīts (0,2%), paaugstināta jutība (0,6%) un hipoglikēmija (2,4%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā Glyxambi drošuma profils atbilda atsevišķo aktīvo vielu (empagliflozīna un linagliptīna) drošuma profiliem. Lietojot Glyxambi, papildu nevēlamās blakusparādības netika konstatētas.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības (skatīt 2. tabulu) ir uzskaitītas pa orgānu sistēmām un, ņemot vērā empagliflozīna un linagliptīna monoterapijas drošuma profilus. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Saraksts ar nevēlamajām blakusparādībām (MedDRA) tabulas veidā, par kurām ziņots placebo kontrolētos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcija <sup>1,*</sup> (tostarp pielonefrīts un urosepse) <sup>4</sup>
	Bieži	Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas <sup>1,*</sup>
	Bieži	Nazofaringīts <sup>2</sup>
	Reti	Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) <sup>#</sup>
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība <sup>2</sup>
	Retāk	Angioedēma <sup>3,4</sup> , nātrene <sup>3,4</sup>

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži  Bieži Reti	Hipoglikēmija (lietojot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu)* Slāpes Diabētiskā ketoacidoze <sup>4,#</sup>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Dehidratācija <sup>1,*b</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus <sup>2</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk Reti	Aizcietējums Pankreatīts <sup>2</sup> Čūlas mutes dobumā <sup>3</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Bieži Nav zināmi	Nieze <sup>1</sup> Izsitumi <sup>3,4</sup> Bullozais pemfigoīds <sup>2,a</sup>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Retāk Ļoti reti	Pastiprināta urinācija <sup>1,*</sup> Dizūrija <sup>1</sup> Tubulointerstiāls nefrīts <sup>4</sup>
Izmeklējumi	Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk	Paaugstināts amilāzes līmenis <sup>2</sup> Paaugstināta lipāzes koncentrācija <sup>2</sup> Paaugstināts hematokrīts <sup>1,5</sup> Paaugstināta lipīdu koncentrācija serumā <sup>1,6</sup> Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup> Iegūts no empagliflozīna lietošanas pieredzes

<sup>2</sup> Iegūts no linagliptīna lietošanas pieredzes

<sup>3</sup> Iegūts no linagliptīna lietošanas pieredzes pēcreģistrācijas periodā

<sup>4</sup> Iegūts no empagliflozīna lietošanas pieredzes pēcreģistrācijas periodā

<sup>5</sup> Hematokrīta vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem bija 3,3%, lietojot Glyxambi 10 mg/5 mg, un 4,2%, lietojot Glyxambi 25 mg/5 mg (salīdzinājumā ar 0,2%, lietojot placebo). Kādā empagliflozīna klīniskajā pētījumā hematokrīta rādītāji pēc 30 dienu novērošanas perioda pēc terapijas pārtraukšanas pietuvinājās sākotnējiem rādītājiem.

<sup>6</sup> Vidējais procentuālais palielinājums attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem, lietojot Glyxambi 10 mg/5 mg un 25 mg/5 mg bija attiecīgi šāds: kopējais holesterīns – 3,2% un 4,6% (salīdzinājumā ar 0,5%, lietojot placebo), ABL holesterīns – 8,5% un 6,2% (salīdzinājumā ar 0,4%, lietojot placebo), ZBL holesterīns – 5,8% un 11,0% (salīdzinājumā ar 3,3%, lietojot placebo), triglicerīdi – 0,5% un 3,3% (salīdzinājumā ar 6,4%, lietojot placebo).

<sup>a</sup> Pētījumā CARMELINA (skatīt 5.1. apakšpunktu) linagliptīna lietotāju grupā par bullozo pemfigoīdu ziņoja 0,2 % pacientu, bet placebo grupā šādi ziņojumi netika saņemti.

<sup>b</sup> Apvienotie empagliflozīna pētījumu dati pacientiem ar sirds mazspēju (kuros pusei pacientu bija 2. tipa cukura diabēts) liecina, ka dehidratācija bija biežāka ("ļoti bieži" – 11,4% empagliflozīna grupā salīdzinājumā ar 9,7% placebo grupā).

# Skatīt 4.4. apakšpunktu.

\* Papildinformāciju skatīt tālāk esošajā apakšpunktā.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Hipoglikēmija

Apvienotos klīniskajos pētījumos, lietojot Glyxambi pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nepietiekamu glikēmijas kontroli uz metformīna fona, ziņoto hipoglikēmijas gadījumu biežums bija 2,4%. Apstiprinātu hipoglikēmijas gadījumu daudzums bija mazs (< 1,5%). Nebija būtiskas biežuma atšķirības starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar dažādām Glyxambi devām, un pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu vai linagliptīnu.

Vienam pacientam, kurš lietoja Glyxambi, tika konstatēta apstiprināta (pētnieka definēta) smaga hipoglikēmija (definējot kā notikumu, kad ir nepieciešama palīdzība) ar aktīvo vielu saturošu preparātu vai ar placebo kontrolētos pētījumos (kopējais biežums – 0,1%).

Nemot vērā empagliflozīna un linagliptīna lietošanas pieredzi, hipoglikēmijas riska palielināšanās ir sagaidāma, vienlaicīgi lietojot insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu un tālāk tekstā esošo informāciju).

#### *Hipoglikēmija, lietojot empagliflozīnu*

Attiecīgajos pētījumos hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no fona terapijas, un tas bija līdzīgs empagliflozīnam un placebo, lietojot monoterapijā, papildus metformīnam un papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā. Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija lielāks ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar placebo lietotājiem), to lietojot papildus metformīnam ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (empagliflozīns 10 mg: 16,1%, empagliflozīns 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 19,5%, empagliflozīns 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: un 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% 78 nedēļas ilgā pētījumā) un papildus MDI insulīnam ar metformīnu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 39,8%, empagliflozīns 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 51,1%, empagliflozīns 25 mg: 57,7%, placebo 58% 52 nedēļas ilgā pētījumā).

#### *Smaga hipoglikēmija, lietojot empagliflozīnu (notikumi, kad nepieciešama palīdzība)*

Smagas hipoglikēmijas gadījumu biežums bija neliels (< 1%) un līdzīgs empagliflozīnam un placebo, lietojot monoterapijā, papildus metformīnam ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tā un papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā.

Smagas hipoglikēmijas gadījumu biežums bija lielāks ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar placebo lietotājiem), to lietojot papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo: 0% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo 0% 78 nedēļas ilgā pētījumā) un papildus MDI insulīnam ar metformīnu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 1,6%, empagliflozīns 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt, un 52 nedēļas ilgā pētījumā).

#### *Hipoglikēmija, lietojot linagliptīnu*

Linagliptīna klīniskajos pētījumos trīskāršās linagliptīna, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijas lietošanas laikā visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija hipoglikēmija (22,9% salīdzinājumā ar 14,8% placebo grupā).

Hipoglikēmija placebo kontrolētajos pētījumos (10,9%; N= 471) bija vieglā (80%; N= 384), vidēji smagā (16,6%; N= 78) vai smagā (1,9%; N= 9) formā.

#### Urīnceļu infekcija

Glyxambi klīniskajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības starp urīnceļu infekciju biežumu pacientiem, kuri tika ārstēti ar Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) un pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un linagliptīnu. Biežumi ir bijuši līdzīgi biežumiem, par kuriem ziņots empagliflozīna klīniskajos pētījumos (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Empagliflozīna pētījumos kopējais urīnceļu infekcijas gadījumu biežums bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo (7,0% un 7,2%), un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (8,8%). Līdzīgi kā placebo lietotājiem, par urīnceļu infekcijām, lietojot empagliflozīnu, biežāk tika ziņots pacientiem ar hroniskām vai recidivējošām urīnceļu infekcijām anamnēzē. Urīnceļu infekciju smagums ziņotajos vieglas, vidēji smagas un smagas formas gadījumos bija līdzīgs placebo. Par urīnceļu infekciju biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo lietotājām), savukārt vīriešiem urīnceļu infekciju biežuma

palielināšanās netika konstatēta.

#### Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas

Glyxambi klīniskajos pētījumos par dzimumorgānu infekcijām pacientiem, kuri tika ārstēti ar Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) tika ziņots biežāk nekā linagliptīna lietotājiem, bet retāk nekā empagliflozīna lietotājiem. Kopumā biežumi Glyxambi lietotājiem ir bijuši līdzīgi biežumiem, par kuriem ziņots empagliflozīna klīniskajos pētījumos.

Empagliflozīna pētījumos par vaginālu moniliāzi, vulvovaginītu, balanītu un citām dzimumorgānu infekcijām, salīdzinot ar placebo (1,0%), biežāk ir ziņots empagliflozīna 10 mg lietotājiem (4,0%) un empagliflozīna 25 mg lietotājiem (3,9%). Par šīm infekcijām biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo), savukārt vīriešiem šī atšķirība biežumā bija mazāk izteikta. Dzimumorgānu sistēmas infekcijas bija vieglā vai vidēji smagā formā, un neviena no tām nebija smagā formā.

#### Pastiprināta urinācija

Glyxambi klīniskajos pētījumos par pastiprinātu urināciju pacientiem, kuri tika ārstēti ar Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) tika ziņots biežāk nekā linagliptīna lietotājiem un līdzīgi bieži kā empagliflozīna lietotājiem. Kopumā biežumi Glyxambi lietotājiem ir bijuši līdzīgi biežumiem, par kuriem ziņots empagliflozīna klīniskajos pētījumos.

Empagliflozīna klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar placebo (1,4%), ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (empagliflozīns 10 mg: 3,5%, empagliflozīns 25 mg: 3,3%) biežāk tika konstatēta pastiprināta urinācija (tostarp polakiūrija, poliūrija un niktūrija). Pastiprināta urinācija bija lielākoties vāji vai mēreni izteikta. Saskaņā ar ziņojumiem niktūrijas biežums placebo un empagliflozīna lietotājiem bija līdzīgs (< 1%).

#### Dehidratācija

Glyxambi klīniskajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības starp dehidratācijas biežumu pacientiem, kuri tika ārstēti ar Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) un pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un linagliptīnu. Biežumi ir bijuši līdzīgi biežumiem, par kuriem ziņots empagliflozīna klīniskajos pētījumos.

Empagliflozīna klīniskajos pētījumos kopējais dehidratācijas biežums (tostarp pazemināts asinsspiediens (ambulatori), pazemināts sistoliskais asinsspiediens, dehidratācija, hipotensija, hipovolēmija, ortostatiska hipotensija un sinkope) ar empagliflozīnu (empagliflozīns 10 mg: 0,6%, empagliflozīns 25 mg: 0,4%) un ar placebo (0,3%) ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Salīdzinot ar placebo (2,1%), 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (2,3%) vai empagliflozīnu 25 mg (4,3%) biežāk tika konstatēti dehidratācijas notikumi.

#### Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums

Glyxambi klīniskajos pētījumos pacientu ar paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju asinīs (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) un samazinātu glomerulārās filtrācijas ātrumu (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) daudzums bija līdzīgs empagliflozīna klīniskajos pētījumos ziņotajam daudzumam.

Empagliflozīna klīniskajos pētījumos kopējais pacientu biežums ar paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un pazeminātu glomerulāro filtrācijas ātrumu empagliflozīnam un placebo bija līdzīgs (kreatinīna līmenis asinīs paaugstinājās: empagliflozīns 10 mg 0,6%, empagliflozīns 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; glomerulārās filtrācijas ātrums samazinājās: empagliflozīns 10 mg 0,1%, empagliflozīns 25 mg 0%, placebo 0,3%).

## Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos ar Glyxambi tika ārstēti deviņpadsmit 75 gadus veci un vecāki pacienti. Nevienam pacientam nebija vairāk kā 85 gadi. Glyxambi drošuma profils gados vecākiem pacientiem neatšķiras. Ņemot vērā empagliflozīna lietošanas pieredzi, gados vecākiem pacientiem var būt palielināts dehidratācijas risks (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

## Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos vienreizējas empagliflozīna devas līdz 800 mg (atbilst devai, kura 32 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) veselīgiem brīvprātīgajiem un vairākas līdz 100 mg lielas empagliflozīna diennakts devas (atbilst devai, kura 4 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu netika konstatēta nekāda toksiska ietekme. Empagliflozīns pastiprināja glikozes izdalīšanos urīnā, kā rezultātā palielinājās urīna tilpums. Konstatētā urīna tilpuma palielināšanās nebija atkarīga no devas. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

Veicot kontrolētus klīniskos pētījumus veselīgiem pacientiem, vienreizēju līdz 600 mg lielu linagliptīna devu (kas atbilst 120 reizu lielākai devai par ieteicamo) panesamība kopumā bija laba. Nav pieredzes par 600 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ir pamats veikt parastos uzturošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos līdzekļi no kuņģa un zarnu trakta, nodrošināt klīnisku uzraudzību un veikt nepieciešamos klīniskos pasākumus.

Empagliflozīna izvade hemodialīzes ceļā nav pētīta. Nav paredzams, ka linagliptīns tiks izvadīts terapeitiski nozīmīgā apjomā ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas. ATĶ kods: A10BD19

### Darbības mehānisms

Glyxambi ir divu hipoglikēmisku zāļu ar savstarpēji papildinošiem darbības mehānismiem – empagliflozīna (nātrija-glikozes kotransportvielas (SGLT-2) inhibitora) un linagliptīna (DPP-4 inhibitora) – kombinācija, ko lieto glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

### Empagliflozīns

Empagliflozīns ir atgriezenisks, ļoti spēcīgs ( $IC_{50}$  1,3 nmol) un selektīvi konkurējošs SGLT-2 inhibitors. Empagliflozīns neinhibē citas glikozes transportā uz perifērajiem audiem svarīgās glikozes transportvielas un attiecībā pret SGLT-2 ir 5 000 reizu selektīvāks nekā attiecībā pret SGLT-1, kas ir galvenā par glikozes uzsūkšanos zarnās atbildīgā transportviela.

SGLT-2 ekspresija ir spēcīga nierēs, savukārt citos audos tās nav vispār, vai arī tā ir izteikta ļoti vāji. Kā galvenā transportviela tā atbild par glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju tiek filtrēts un reabsorbēts lielāks daudzums glikozes.

Empagliflozīns uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, samazinot glikozes reabsorbciju nierēs. Glikozes daudzums, kas ar šī ar urīnu izvadītas glikozes daudzuma palielinoša mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. SGLT-2 inhibīcija pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju izraisa pastiprinātu glikozes izdalīšanos ar urīnu. Turklāt empagliflozīna terapijas uzsākšana palielina nātrija izdali, izraisot osmotisko diurēzi un samazinot intravaskulāro tilpumu.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu glikozes izdalīšanās ar urīnu pastiprinājās uzreiz pēc pirmās empagliflozīna devas un 24 stundu dozēšanas intervālā bija pastāvīga. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu bija saglabājusies 4 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās un bija vidēji apmēram 78 g dienā. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja tūlītēju glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Empagliflozīns uzlabo glikozes koncentrāciju plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Empagliflozīna darbības mehānisms ir neatkarīgs no bēta šūnu funkcijas un insulīna ceļa, un tādēļ papildus samazinās hipoglikēmijas risks. Tika konstatēta bēta šūnu funkcijas surogātmarķieru, tostarp homeostāzes modeļa vērtējuma- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment-B*, *HOMA- $\beta$* ) uzlabošanās. Turklāt glikozes izdalīšanās ar urīnu izraisa kaloriju zudumu, kā rezultātā samazinās tauku daudzums organismā un samazinās ķermeņa masa. Empagliflozīna izraisīto glikozūriju pavada diurēze, kas var veicināt pastāvīgu un mērenu asinsspiediena pazemināšanos. Glikozūrija, nātrijurēze un osmotiskā diurēze, ko novēro empagliflozīna lietošanas laikā, var palīdzēt uzlabot kardiovaskulāros iznākus.

### Linagliptīns

Linagliptīns ir DPP-4 – enzīma, kurš ir iesaistīts inkretīna hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgais peptīds-1) un GIP (no glikozes atkarīgais insulīntropais polipeptīds) inaktivācijā – inhibitors. Šos hormonus ātri sadala enzīms DPP-4. Abi inkretīna hormoni ir iesaistīti glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Inkretīni tiek sekretēti zemā bazālā līmenī visu dienu, un to līmenis paaugstinās tūlīt pēc maltītes. GLP-1 un GIP palielina insulīna biosintēzi un sekrēciju no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām pie normāla un paaugstināta glikozes līmeņa asinīs. Turklāt GLP-1 arī mazina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām, izraisot no aknām izdalītā glikozes daudzuma samazināšanos. Linagliptīns ļoti efektīvi saistās pie DPP-4 atgriezeniskā veidā un tādējādi izraisa pastāvīgu un ilgstošu aktīvā inkretīna līmeņa palielināšanos. Linagliptīns no glikozes atkarīgā veidā palielina insulīna sekrēciju un samazina glikagona sekrēciju, tādējādi kopumā uzlabojot glikozes homeostāzi. Linagliptīns selektīvi saistās pie DPP-4 un tam piemīt > 10 000 reizu lielāka selektivitāte pret DPP-8 vai DPP-9 aktivitāti *in vitro*.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Glyxambi drošuma un efektivitātes vērtēšanas klīniskajos pētījumos kopumā piedalījās 2173 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un nepietiekamu glikēmijas kontroli; 1005 pacienti tika ārstēti ar Glyxambi, kura sastāvā ir vai nu 10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna, vai arī 25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna. Klīniskajos pētījumos pacientu ārstēšanas ilgums bija līdz 24 vai 52 nedēļām.

### Glyxambi papildus metformīnam

Faktoriāla dizaina pētījumā pacienti, kuriem metformīns nenodrošināja pietiekamu kontroli, 24 nedēļas tika ārstēti ar Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozīnu 10 mg, empagliflozīnu 25 mg vai linagliptīnu 5 mg. Ārstējot ar Glyxambi, tika panākts statistiski nozīmīgs HbA<sub>1c</sub> (skatīt 3. tabulu) un glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojums salīdzinājumā ar linagliptīnu 5 mg un arī salīdzinājumā ar empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg. Salīdzinot ar linagliptīnu 5 mg, Glyxambi nodrošināja arī statistiski nozīmīgu ķermeņa masas uzlabojumu.

3. tabula. Efektivitātes parametri klīniskajā pētījumā, salīdzinot Glyxambi un atsevišķās aktīvās vielas kā papildu terapiju pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu

	<b>Glyxambi 25 mg/5 mg g</b>	<b>Glyxambi 10 mg/5 mg g</b>	<b>Empagliflozīns 25 mg</b>	<b>Empagliflozīns 10 mg</b>	<b>Linagliptīns 5 mg</b>
<b>Primārais mērķparametrs: HbA<sub>1c</sub> ( %) - 24 nedēļas</b>					
<b>Analizēto pacientu skaits</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Sākotnējais vidējais rādītājs (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
24. nedēļā konstatētā izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup> : - koriģētā vidējā vērtība <sup>2</sup> (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Salīdzinājumā ar empagliflozīnu <sup>1</sup> : - koriģētā vidējā vērtība <sup>2</sup> (SE) - 95,0% TI - p-vērtība	salīdzinājuma ar 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	salīdzinājuma ar 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Salīdzinājumā ar linagliptīnu 5 mg <sup>1</sup> : - koriģētā vidējā vērtība <sup>2</sup> (SE) - 95,0% TI - p-vērtība	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

<sup>1</sup> Izmantojot pēdējā novērojuma datu (pirms glikēmijas kontroles glābējterapijas) pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*).

<sup>2</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju un stratifikāciju.

Iepriekš noteiktā apakšgrupā pacientiem ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> lielāku par vai vienādu ar 8,5% HbA<sub>1c</sub> samazinājums pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, lietojot Glyxambi 25 mg/5 mg, bija -1,8% (p< 0,0001 salīdzinājumā ar linagliptīnu 5 mg, p< 0,001 salīdzinājumā ar empagliflozīnu 25 mg), bet, lietojot Glyxambi 10 mg/ 5 mg, -1,6% (p< 0,01 salīdzinājumā ar linagliptīnu 5 mg, nenozīmīgi salīdzinājumā ar empagliflozīnu 10 mg).

Kopumā ņemot, pēc 24 nedēļām konstatētā HbA<sub>1c</sub> samazinājuma ietekme bija saglabājusies arī 52. nedēļā.

Empagliflozīns pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu un linagliptīnu

Pacientiem, kuriem pietiekama kontrole netika nodrošināta, lietojot maksimālās panesamās metformīna devas, 16 nedēļas papildus tika nozīmēta atklāta linagliptīna 5 mg lietošana. Pacientiem, kuriem pēc šī 16 nedēļu perioda nebija nodrošināta pietiekama kontrole, tika nozīmēta 24 nedēļas ilga dubultmaskēta empagliflozīna 10 mg, empagliflozīna 25 mg vai placebo lietošana. Pēc šī dubultmaskētās lietošanas perioda ārstēšana gan ar empagliflozīnu 10 mg, gan ar empagliflozīnu 25 mg, salīdzinot ar placebo, bija nodrošinājusi statistiski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub>, glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā un ķermeņa svara rādītāju uzlabojumu; visi pacienti pētījuma laikā turpināja lietot metformīnu un linagliptīnu 5 mg. Statistiski nozīmīgi lielākam skaitam pacientu ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0%, kuri tika ārstēti ar abām empagliflozīna devām, tika panākts mērķa HbA<sub>1c</sub> < 7%, salīdzinot ar placebo (skatīt 4. tabulu). Pēc 24 nedēļas ilgas ārstēšanas ar empagliflozīnu gan sistoliskais, gan diastoliskais asinsspiediens tika samazināts par -2,6/-1,1 mmHg (nenozīmīgas SAS un DAS atšķirības salīdzinājumā ar placebo) empagliflozīna 25 mg lietotājiem un par -1,3/-0,1 mmHg (nenozīmīgas SAS un DAS atšķirības salīdzinājumā ar placebo) empagliflozīna 10 mg lietotājiem.

Pēc 24 nedēļām glābējterapija tika nozīmēta 4 (3,6%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un 2 (1,8%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg, salīdzinot ar 13 (12,0%) pacientiem, kuri lietoja placebo (visiem pacientiem fona terapija bija metformīns + linagliptīns 5 mg).

4. tabula. Efektivitātes parametri klīniskajā pētījumā, salīdzinot empagliflozīna un placebo lietošanu papildu terapijas veidā pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu un linagliptīnu 5 mg

	Metformīns + linagliptīns 5 mg		
	Empagliflozīns 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozīns 25 mg <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) - 24 nedēļas<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,97	7,97	7,96
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju (koriģētā vidējā vērtība)	-0,65	-0,56	0,14
Salīdzinājumā ar placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
<b>Ķermeņa masa 24. nedēļā<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Sākotnējais (vidējais) rādītājs (kg)	88,4	84,4	82,3
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju (koriģētā vidējā vērtība)	-3,1	-2,5	-0,3
Salīdzinājumā ar placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
<b>Pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%, kuriem 24 nedēļās ir panākts HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
Pacienti (%), kuriem tiek panākts A <sub>1c</sub> < 7%	37,0	32,7	17,0
Salīdzinājumā ar placebo (izredžu attiecība) (95% TI) <sup>5</sup>	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

- 1 Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija empagliflozīna 10 mg vai 25 mg lietotāju grupā, lietoja Glyxambi 10 mg/5 mg vai 25 mg/5 mg uz metformīna terapijas fona.
- 2 Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija placebo lietotāju grupā, lietoja placebo un linagliptīnu 5 mg uz metformīna terapijas fona.
- 3 Jauktu efektu modeļi atkārtotiem mērījumiem (*Mixed-effects models for repeated measurements, MMRM*) attiecībā uz FAS (OC) ietver sākotnējo HbA<sub>1c</sub>, sākotnējo aGFĀ (MDRD), ģeogrāfisko reģionu, apmeklējumu, ārstēšanu, un ārstēšanas un atsevišķa apmeklējuma savstarpējo ietekmi. Norādot glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā, ir ietverta arī sākotnējā glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā. Norādot ķermeņa masu, ir ietverta arī sākotnējā ķermeņa masa.
- 4 Nav izvērtēts, ņemot vērā statistisko nozīmīgumu; neietverot secīgajā sekundāro mērķparametru pārbaudē.
- 5 Loģistikā regresija attiecībā uz FAS (NCF) ietver sākotnējo HbA<sub>1c</sub>, sākotnējo aGFĀ (MDRD), ģeogrāfisko reģionu un ārstēšanu; par pamatu ņemot pacientus ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> 7% un vairāk.

Iepriekš noteiktā apakšgrupā pacientiem ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> lielāku par vai vienādu ar 8,5% HbA<sub>1c</sub> samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, lietojot empagliflozīnu 25 mg/linagliptīnu 5 mg, bija -1,3% 24. nedēļā (p < 0,0001 salīdzinājumā ar placebo un linagliptīnu 5 mg), bet, lietojot empagliflozīnu 10 mg/linagliptīnu 5 mg, -1,3% 24. nedēļā (p < 0,0001 salīdzinājumā ar placebo un linagliptīnu 5 mg).

*Linagliptīns 5 mg pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu un empagliflozīnu 10 mg vai empagliflozīnu 25 mg*

Pacientiem, kuriem pietiekama kontrole netika nodrošināta, lietojot maksimālās panesamās metformīna devas, 16 nedēļas papildus tika nozīmēta atklāta empagliflozīna 10 mg vai empagliflozīna 25 mg lietošana. Pacientiem, kuriem pēc šī 16 nedēļu perioda nebija nodrošināta pietiekama kontrole, tika nozīmēta 24 nedēļas ilga dubultmaskēta linagliptīna 5 mg vai placebo lietošana. Pēc šī dubultmaskētās lietošanas perioda ārstēšana ar linagliptīnu 5 mg abās populācijās (metformīns + empagliflozīns 10 mg un metformīns + empagliflozīns 25 mg), salīdzinot ar placebo, bija nodrošinājusi statistiski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub> rādītāja uzlabojumu; visi pacienti pētījuma laikā turpināja lietot metformīnu un empagliflozīnu. Statistiski nozīmīgi lielākam skaitam pacientu ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0%, kuri tika ārstēti ar linagliptīnu, tika panākts mērķa HbA<sub>1c</sub> < 7%, salīdzinot ar placebo (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Efektivitātes parametri klīniskajos pētījumos, salīdzinot Glyxambi 10 mg/5 mg un empagliflozīna 10 mg, kā arī Glyxambi 25 mg/5 mg un empagliflozīna 25 mg lietošanu papildu terapijas veidā pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot empagliflozīnu 10 mg/25 mg un metformīnu

	Metformīns + empagliflozīns 10 mg		Metformīns + empagliflozīns 25 mg	
	Linagliptīns 5 mg	Placebo	Linagliptīns 5 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) - 24 nedēļas<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,04	8,03	7,82	7,88
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju (koriģētā vidējā vērtība)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Salīdzinājumā ar placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p< 0,0001	
<b>Pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%, kuriem 24 nedēļās ir panākts HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
Pacienti (%), kuriem tiek panākts HbA <sub>1c</sub> < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Salīdzinājumā ar placebo (izredžu attiecība) (95% TI) <sup>3</sup>	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p< 0,0001	

Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija linagliptīna 5 mg lietotāju grupā, lietoja vai nu fiksētas devu kombinācijas tabletes Glyxambi 10 mg/5 mg un metformīnu, vai arī fiksētas devu kombinācijas tabletes Glyxambi 25 mg/5 mg un metformīnu;

pacienti, kuri pēc randomizācijas bija placebo lietotāju grupā, lietoja vai nu placebo un empagliflozīnu 10 mg, un metformīnu, vai arī placebo un empagliflozīnu 25 mg, un metformīnu.

<sup>1</sup> MMRM modelis attiecībā uz FAS (OC) ietver sākotnējo HbA<sub>1c</sub>, sākotnējo aGFĀ (MDRD), ģeogrāfisko reģionu, apmeklējumu, ārstēšanu, un ārstēšanas un atsevišķā apmeklējumā savstarpējo ietekmi. Norādot glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā, ir ietverta arī sākotnējā glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā.

<sup>2</sup> Nav izvērtēts, ņemot vērā statistisko nozīmīgumu; neietverot secīgajā sekundāro mērķparametru pārbaudē.

<sup>3</sup> Loģistiskā regresija attiecībā uz FAS (NCF) ietver sākotnējo HbA<sub>1c</sub>, sākotnējo aGFĀ (MDRD), ģeogrāfisko reģionu un ārstēšanu; par pamatu ņemot pacientus ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> 7% un vairāk.

### Kardiovaskulārais drošums

#### *Empagliflozīna kardiovaskulārā iznākuma (EMPA-REG OUTCOME) pētījums*

Dubultklā, placebo kontrolētā EMPA-REG OUTCOME pētījumā salīdzināja empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas ar placebo kā papildterapiju standarta aprūpes terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diagnosticētu kardiovaskulāro slimību. Kopumā tika ārstēti 7020 pacienti (empagliflozīns 10 mg: 2345, empagliflozīns 25 mg: 2342, placebo: 2333), mediānais novērošanas periods pēc ārstēšanas bija 3,1 gads. Vidējais pacientu vecums bija 63 gadi, vidējais HbA<sub>1c</sub> – 8,1%, 71,5% pacientu bija vīrieši. Sākuma stāvoklī 74% pacientu ārstēšanā bija saņēmuši metformīnu, 48% – insulīnu un 43% – sulfonilurīnvielas atvasinājumus. Aptuveni pusei pacientu (52,2%) aGFĀ bija 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% – 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un 7,7% – 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

12. nedēļā novēroja korigēto vidējo (standartklūda) HbA<sub>1c</sub> uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo 0,11% (0,02) placebo grupā, 0,65% (0,02) un 0,71% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā. Pēc pirmām 12 nedēļām glikēmijas kontrole tika optimizēta neatkarīgi no pētījumā noteiktās terapijas. Tādēļ ietekme tika samazināta 94. nedēļā, rādot korigēto vidējo (standartklūda) HbA<sub>1c</sub> uzlabojumu 0,08% (0,02) placebo grupā, 0,50% (0,02) un 0,55% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā.

Empagliflozīns bija pārāks primārā kombinētā mērķa kritērija – kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta profilaksē, salīdzinot ar placebo. Ārstēšanas efektivitāti galvenokārt noteica ievērojama kardiovaskulārās nāves gadījumu skaita samazināšanās, bet netika novērotas būtiskas izmaiņas neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta sastopamībā.

Kardiovaskulārās nāves gadījumu skaita samazināšanās bija līdzīga empagliflozīna 10 mg un 25 mg devai, un to apstiprināja vispārējās dzīvildzes palielināšanās (skatīt 6. tabulu). Pētījumā EMPA-REG OUTCOME empagliflozīna ietekme uz primāro kombinēto kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta mērķa kritēriju lielā mērā nebija atkarīga no glikēmijas kontroles vai nieru darbības (aGFĀ) un kopumā bija līdzīga visās aGFĀ kategorijās līdz pat 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

6. tabula. Ārstēšanas ietekme uz primāro salikto mērķa kritēriju, tā sastāvdaļām un mirstību<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozīns<sup>b</sup></b>
N	2333	4687
<b>Laiks līdz pirmajai KV nāvei, neletālam MI vai neletālam insultam, N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95,02% TI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p vērtība pārākumam		0,0382
<b>KV nāve, N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,62 (0,49, 0,77)
p vērtība		<0,0001
<b>Neletāls MI, N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,87 (0,70, 1,09)
p vērtība		0,2189
<b>Neletāls insults, N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		1,24 (0,92, 1,67)

TI)		
p vērtība		0,1638
<b>Jebkādas etioloģijas mirstība, N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,68 (0,57, 0,82)
p vērtība		<0,0001
<b>Nekardiovaskulāra mirstība, N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulārs, MI = miokarda infarkts

<sup>a</sup> Ārstētā kopa (ĀK), t.i., pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu.

<sup>b</sup> Empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas.

\* Tā kā pētījuma dati tika iekļauti starpposma analizē, tika izmantots divpusējs 95,02% ticamības intervāls, kas atbilst p vērtībai, kas mazāka nekā 0,0498 ticamībai.

Efektivitāte kardiovaskulārās mirstības profilaksē netika pārliecinoši pierādīta pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu vienlaicīgi ar DPP-4 inhibitoriem, un melnās rases pacientiem, jo šīs grupas *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā bija nepietiekami pārstāvētas.

#### *Sirds mazspēja, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija*

*EMPA-REG OUTCOME* pētījumā empagliflozīns samazināja hospitalizējamu sirds mazspējas gadījumu risku, salīdzinot ar placebo (empagliflozīns 2,7%; placebo 4,1%; RA: 0,65; 95% TI: 0,50; 0,85).

#### *Nefropātija*

*EMPA-REG OUTCOME* pētījumā riska attiecības (RA) rādītājs laikam līdz pirmajam nefropātijas gadījumam bija 0,61 (95% TI: 0,53; 0,70) empagliflozīna grupā (12,7%) salīdzinājumā ar placebo grupu (18,8%).

Turklāt empagliflozīna grupā konstatēja biežāku (RA: 1,82, 95% TI: 1,40; 2,37) ilgstošas normo- vai mikroalbuminūrijas sastopamību (49,7%) pacientiem ar sākotnēju makroalbuminūriju salīdzinājumā ar placebo (28,8%).

#### *Linagliptīna kardiovaskulārā un renālā drošuma pētījums (CARMELINA)*

Dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā CARMELINA tika novērtēts linagliptīna kardiovaskulārais un renālais drošums salīdzinājumā ar placebo, lietojot kā papildterapiju standarta terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un paaugstinātu kardiovaskulāro (KV) risku, ko apstiprināja iepriekš diagnosticēta makrovaskulāra vai nieru slimība. Kopumā tika ārstēti 6 979 pacienti (5 mg linagliptīns: 3 494 pacienti, placebo: 3 485 pacienti), pēc tam sekoja novērošanas perioda mediānais ilgums bija 2,2 gadi. Pētījuma pacientu populācija ietvēra 1 211 (17,4 %) pacientus vecumā  $\geq 75$  gadiem, vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība bija 8,0 % un 63 % pacientu bija vīrieši. Aptuveni 19 % populācijas aGFĀ bija 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % populācijas – 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un 15 % populācijas – < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Linagliptīns nepaaugstināja saliktā mērķa kritērija – KV nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta (3P-MACE), risku [RA=1,02; (95% TI 0,89; 1,17); p=0,0002 līdzvērtībai] vai saliktā mērķa kritērija – renālas etioloģijas nāves, terminālas nieru slimības (TNS) vai ilgstoša aGFĀ samazinājuma par 40 % vai vairāk, risku [RA=1,04; (95 % TI 0,89; 1,22)]. Albuminūrijas progresēšanas analizēs (izmaiņas no normoalbuminūrijas uz mikroalbuminūriju vai makroalbuminūriju vai no mikroalbuminūrijas uz makroalbuminūriju) aprēķinātā riska attiecība linagliptīnam salīdzinājumā ar placebo bija 0,86 (95% TI 0,78; 0,95). Turklāt linagliptīns nepalielināja hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ [RA=0,90; (95 % TI 0,74; 1,08)]. Netika konstatēta KV nāves vai jebkādas etioloģijas mirstības riska paaugstināšanās.

Šajā pētījumā iegūtie drošuma dati atbilda jau zināmajam linagliptīna drošuma profilam.

### Linagliptīna kardiovaskulārā drošuma pētījums (CAROLINA)

Dubultaklā, paralēlu grupu pētījumā CAROLINA tika novērtēts linagliptīna kardiovaskulārais drošums salīdzinājumā ar glimepirīdu, lietojot kā papildterapiju standarta terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un paaugstinātu kardiovaskulāro (KV) risku. Kopumā tika ārstēti 6 033 pacienti (5 mg linagliptīns: 3 023 pacienti, 1 mg līdz 4 mg glimepirīds: 3 010 pacienti); pēc tam sekoja novērošanas periods, kura mediānais ilgums bija 6,25 gadi. Vidējais vecums bija 64 gadi, vidējais HbA<sub>1c</sub> rādītājs bija 7,15 %, un 60 % pacientu bija vīrieši. Aptuveni 19 % populācijas aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Pētījums tika izstrādāts tā, lai pierādītu primārā saliktā kardiovaskulārā mērķa kritērija, kas ietvēra pirmo kardiovaskulāras nāves vai neletāla miokarda infarkta (MI), vai neletāla insulta (3P-MACE) gadījumu, līdzvērtību. Linagliptīns nepaaugstināja saliktā mērķa kritērija – KV nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta (MACE-3), risku [Riska attiecība (RA)=0,98; (95 % TI 0,84; 1,14); p<0,0001 līdzvērtībai], lietojot papildus standarta terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un paaugstinātu kardiovaskulāro (KV) risku salīdzinājumā ar glimepirīdu (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Būtiski nevēlami kardiovaskulārie notikumi (*major adverse cardiovascular events*, MACE) un mirstība atbilstoši ārstēšanas grupai pētījumā CAROLINA

	Linagliptīns 5 mg		Glimepirīds (1-4 mg)		Riska attiecība (95% TI)
	Pacientu skaits (%)	Sastopamības biežums uz 1000 PG*	Pacientu skaits (%)	Sastopamības biežums uz 1000 PG*	
Pacientu skaits	3023		3010		
Primārais KV saliktais mērķa kritērijs (kardiovaskulāra nāve, neletāls MI, neletāls insults)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Jebkādas etioloģijas mirstība	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV nāve	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizācija sirds mazspējas dēļ	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PG=pacientgadi

\*\* Līdzvērtīguma tests, lai pierādītu, ka riska attiecības 95 % TI augšējā robeža ir mazāka nekā 1,3

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Glyxambi visās pediātriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Glyxambi sastāvā esošā empagliflozīna un linagliptīna uzsūkšanās ātrums un apjoms atbilst empagliflozīna un linagliptīna bioloģiskajai pieejamībai atsevišķu tablešu veidā. Empagliflozīna un linagliptīna kā atsevišķu vielu farmakokinētika ir izvērtēti raksturota veselām pētāmajām personām un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Farmakokinētika veselām pētāmajām personām un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

Glyxambi ietekme uz uzturu bija līdzīga atsevišķo aktīvo vielu ietekmei. Tāpēc Glyxambi var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

## Empagliflozīns

### Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas empagliflozīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais  $T_{max}$ ) sasniedzot 1,5 stundas pēc devas lietošanas. Tādējādi koncentrācija plazmā mazinājās bifāziskā veidā ar strauju izkliedes fāzi un relatīvi lēnu gala fāzi. Lietojot empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) bija 1870 nmol/h, bet  $C_{max}$  bija 259 nmol/l. Lietojot empagliflozīnu 25 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) bija 4740 nmol/h, bet  $C_{max}$  bija 687 nmol/l. Empagliflozīna sistēmiskā iedarbība pastiprinās proporcionāli lietotajai devai. Empagliflozīna vienas devas un līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri bija līdzīgi, un tas liecina par laika ziņā lineāru farmakokinētiku.

Lietojot empagliflozīnu 25 mg pēc augsta tauku satura vai augsta kaloriju satura maltītes, tā iedarbība nedaudz pavājinājās; AUC samazinājās par apmēram 16%, savukārt  $C_{max}$  samazinājās par apmēram 37% (salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā). Konstatētā uztura ietekme uz empagliflozīna farmakokinētiku netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un empagliflozīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums bija 73,8 l. Pēc perorālas [ $^{14}C$ ] empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem eritrocītu sadalījums bija aptuveni 37%, bet saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija 86%.

### Biotransformācija

Cilvēka plazmā netika konstatēti nekādi būtiski empagliflozīna metabolīti, un vislielākajā daudzumā konstatētie metabolīti bija trīs glikuronīda konjugāti (2-, 3- un 6-O glikuronīds). Katra metabolīta sistēmiskā iedarbība bija mazāka nekā 10% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. *In vitro* pētījumi liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 un UGT1A9 veikta glikuronidācija.

### Eliminācija

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais terminālais empagliflozīna eliminācijas pusperiods bija 12,4 stundas, bet šķietamais perorālais klīrenss bija 10,6 l/h. Empagliflozīna perorālā klīrensa variabilitāte starp pētāmajām personām un reziduālā variabilitāte bija attiecīgi 39,1% un 35,8%. Lietojot vienu reizi dienā, empagliflozīna līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta pēc piecām devām. Atbilstoši pusperiodam līdzsvara stāvoklī novēroja līdz 22% uzkrāšanos saistībā ar plazmas AUC.

Pēc perorālas [ $^{14}C$ ]-empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem apmēram 96% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika izvadīta ar fēcēm (41%) vai urīnu (54%). Lielākā daļa ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar fēcēm, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā, un apmēram puse no ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā.

## Linagliptīns

### Uzsūkšanās

Pēc 5 mg devas perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem vai pacientiem linagliptīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais  $T_{max}$ ), sasniedzot 1,5 stundas pēc devas lietošanas.

Pēc 5 mg linagliptīna lietošanas vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc trešās

devas. Linagliptīna AUC plazmā pēc 5 mg devu lietošanas līdzsvara apstākļos palielinājās par aptuveni 33%, salīdzinot ar pirmo devu. Linagliptīna AUC variāciju koeficienti vienam pacientam un pacientu vidū bija nelieli (attiecīgi 12,6% un 28,5%). Tā kā linagliptīna saistība ar DPP-4 ir atkarīga no koncentrācijas, pamatojoties uz kopējo iedarbības intensitāti, linagliptīna farmakokinētika nav lineāra, jo ir konstatēts, ka kopējais linagliptīna AUC plazmā palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai, bet nesaistītās vielas AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Linagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 30%. Lietojot linagliptīnu vienlaikus ar treknu maltīti, laiks līdz  $C_{max}$  sasniegšanai paildzinājās par 2 stundām, un  $C_{max}$  samazinājās par 15%, bet ietekmi uz AUC 0-72h nenovēroja. Klīniski nozīmīga ietekme uz  $C_{max}$  un  $T_{max}$  pārmaiņām nav gaidāma, tādēļ linagliptīnu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Lietojot linagliptīnu 5 mg vienu reizi dienā 7 dienas, linagliptīna stabilā stāvokļa plazmas  $AUC_{\tau,ss}$  bija 153 nmol\*h/l, bet  $C_{max,ss}$  bija 12,9 nmol/l.

### Izkliede

Saistīšanās ar audiem dēļ vidējais šķietamais izkļiedes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 5 mg linagliptīna devas intravenozas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir aptuveni 110 litru, kas liecina, ka linagliptīns plaši izkļiedējas audos. Linagliptīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir atkarīga no koncentrācijas, samazinoties no aptuveni 99% pie 1 nmol/l līdz 75–89% pie  $\geq 30$  nmol/l, kas atspoguļo saistīšanās ar DPP-4 piesātinājumu līdz ar linagliptīna koncentrācijas palielināšanos. Pie augstas koncentrācijas, kad DPP-4 ir pilnībā piesātināts, 70–80% linagliptīna bija saistīti ar citām plazmas olbaltumvielām, nevis DPP-4, līdz ar to 30–20% plazmā bija nesaistītā veidā.

### Biotransformācija

Pēc perorālas [ $^{14}C$ ]-linagliptīna 10 mg devas lietošanas aptuveni 5% radioaktivitātes izdalījās urīnā. Metabolismam ir papildu nozīme linagliptīna eliminācijā. Konstatēja vienu nozīmīgu metabolītu ar relatīvo iedarbību 13,3% no linagliptīna iedarbības līdzsvara apstākļos, un tas bija farmakoloģiski neaktīvs un līdz ar to nepiedalījās linagliptīna plazmas DPP-4 inhibējošās aktivitātes veidošanā.

### Eliminācija

Linagliptīna koncentrācija plazmā pazeminājās trīs fāzu veidā ar ilgu terminālo pusperiodu (linagliptīna terminālais pusperiods pārsniedza 100 stundas), kas lielākoties saistīts ar piesātināmu, ciešu linagliptīna saistīšanos pie DPP-4 un neveicina zāļu uzkrāšanos. Linagliptīna uzkrāšanās efektīvais pusperiods, nosakot pēc vairāku linagliptīna 5 mg devu perorālas lietošanas, ir aptuveni 12 stundas.

Pēc perorālas [ $^{14}C$ ] linagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 85% ievadītās radioaktivitātes izdalījās ar izkārnījumiem (80%) vai urīnu (5%) 4 dienu laikā pēc zāļu lietošanas. Nieru klīrens līdzsvara apstākļos bija aptuveni 70 ml/min.

### Nieru darbības traucējumi

#### Empagliflozīns

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no  $< 30$  līdz  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un pacientiem ar nieru mazspēju vai nieru slimību pēdējā stadijā (*end stage renal disease, ESRD*) empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 18%, 20%, 66% un 48% (salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju/ESRD bija līdzīga. Empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar nelieliem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija par aptuveni 20% lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka empagliflozīna šķietamais perorālais klīrens samazinājās, samazinoties aGFĀ, un tā rezultātā pastiprinājās zāļu iedarbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Linagliptīns

Lai novērtētu linagliptīna (5 mg devas) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hronisku nieru mazspēju salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar normālu nieru darbību, tika veikts vairāku devu atklātas lietošanas pētījums. Pētījumā piedalījās pacienti ar nieru mazspēju, kas klasificēta atbilstoši kreatinīna klīrensam kā viegla (50 līdz < 80 ml/min), vidēji smaga (30 līdz < 50 ml/min) un smaga (< 30 ml/min), kā arī pacienti ar nieru slimību pēdējā stadijā, kuriem tiek veikta hemodialīze. Papildus tam pacientus ar 2. tipa cukura diabētu un smagiem nieru darbības traucējumiem (< 30 ml/min) salīdzināja ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību.

Līdzsvara stāvokļa apstākļos linagliptīna iedarbība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā veseliem cilvēkiem. Vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā novēroja mērenu iedarbības pastiprināšanos aptuveni 1,7 reizes, salīdzinot ar kontroles grupu. Iedarbība pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un smagu nieru mazspēju palielinājās aptuveni 1,4 reizes, salīdzinot ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību. Linagliptīna AUC noteikšana līdzsvara stāvoklī pacientiem ar ESRD liecināja par līdzīgu iedarbību kā pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Turklāt nav paredzams, ka linagliptīns tiks izvadīts terapeitiski nozīmīgā apjomā ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

#### Empagliflozīns

Pacientiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu aknu mazspēju saskaņā ar Child-Pugh klasifikāciju, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, empagliflozīna vidējais AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 23%, 47% un 75%, bet vidējais  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi par apmēram 4%, 23% un 48% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Linagliptīns

Ar cukura diabētu neslimojošiem pacientiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu aknu mazspēju (saskaņā ar Child-Pugh klasifikāciju) linagliptīna vidējais AUC un  $C_{max}$  pēc vairāku linagliptīna 5 mg devu lietošanas bija līdzīgs kā veselām pētāmajām personām.

### Ķermeņa masas indekss

Glyxambi devas pielāgošana atkarībā no ķermeņa masas indeksa nav nepieciešama. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem, ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna vai linagliptīna farmakokinētiku.

### Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem, dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna vai linagliptīna farmakokinētiku.

### Rase

Populācijas farmakokinētikas datu analīzē un specializētajos I fāzes pētījumos netika konstatēta klīniski nozīmīga empagliflozīna un linagliptīna farmakokinētikas atšķirība.

### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna vai linagliptīna farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem (65 līdz 80 gadi) linagliptīna koncentrācija plazmā bija līdzīga kā jaunākiem pacientiem.

## Pediatriskie pacienti

### Empagliflozīns

Pediatrisko pacientu 1. fāzes pētījumā tika vērtēta empagliflozīna (5 mg, 10 mg un 25 mg) farmakokinētika un farmakodinamika bērniem un pusaudžiem ar 2. tipa cukura diabētu  $\geq 10$  līdz  $< 18$  gadu vecumā. Novērotās farmakokinētiskās un farmakodinamiskās reakcijas atbilda reakcijām, kādas tika novērotas pieaugušiem pacientiem.

### Linagliptīns

Pediatrisko pacientu 2. fāzes pētījumā tika vērtēta 1 mg un 5 mg linagliptīna farmakokinētika un farmakodinamika bērniem un pusaudžiem ar 2. tipa cukura diabētu  $\geq 10$  līdz  $< 18$  gadu vecumā. Novērotās farmakokinētiskās un farmakodinamiskās reakcijas atbilda reakcijām, kādas tika novērotas pieaugušiem pacientiem. 5 mg linagliptīns uzrādīja pārākumu attiecībā uz DPP-4 inhibīciju (72% pret 32%,  $p=0,0050$ ), un skaitliski lielāku pielāgto vidējo izmaiņu samazinājumu attiecībā pret sākotnējiem HbA<sub>1c</sub> rādītājiem (-0,63% pret -0,48%, nenozīmīgi), salīdzinot ar 1 mg. Datu ierobežotā apjoma dēļ rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

### Zāļu mijiedarbība

Zāļu mijiedarbības pētījumi, lietojot Glyxambi un citas zāles, nav veikti, taču šādi pētījumi ir veikti, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

### Empagliflozīna novērtējums in vitro

Pētījumi *in vitro* liecina, ka empagliflozīns neizraisa CYP450 izoformu inhibīciju, inaktivāciju vai indukciju. Empagliflozīns neizraisa UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, vai UGT2B7 inhibīciju. Tādējādi galveno CYP450 un UGT izoformu mijiedarbība ar empagliflozīnu un vienlaicīgi lietotiem šo enzīmu substrātiem tiek uzskatīta par maz iespējamu.

*In vitro* dati liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5''-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 un UGT2B7 veikta glikuronidācija.

Empagliflozīns ir cilvēka saistīšanās transportvielu OAT3, OATP1B1 un OATP1B3 substrāts, bet nav organiskās anjonu transportvielas 1 (OAT1) un organiskās katjonu transportvielas 2 (OCT2) substrāts. Empagliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein-BCRP*) substrāts.

Empagliflozīns terapeitiskās devās neizraisa P-gp inhibīciju. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, tiek uzskatīts, ka ir maz iespējams, ka empagliflozīns varētu mijiedarboties ar zālēm, kuras ir P-gp substrāti. Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar digoksīnu (P-gp substrātu), digoksīna AUC palielinājās par 6% un C<sub>max</sub> palielinājās par 14%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Empagliflozīns klīniski nozīmīgās koncentrācijās plazmā *in vitro* neinhibē cilvēka saistīšanās transportvielas (piemēram, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3), un, kā tādas, mijiedarbības ar šiem saistīšanās transportvielu substrātiem tiek uzskatītas par maz iespējamām.

### Linagliptīna novērtējums in vitro

Linagliptīns bija OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 un OCTN2 substrāts, kas liecina par iespējamu OATP8 mediētu saistīšanos aknās, OCT2 mediētu saistīšanos nierēs un OAT4, OCTN1 un OCTN2 mediētu sekrēciju nierēs un linagliptīna reabsorbciju *in vivo*. Linagliptīns nedaudz vai vāji inhibēja OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 un OATP2 aktivitāti.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikti līdz 13 nedēļām ilgi empagliflozīna un linagliptīna kombinācijas vispārīgās toksicitātes pētījumi ar žurkām.

Hepatocelulārās nekrozes perēkļi tika konstatēti kombināciju grupās ( $\geq 15$ ): 30 mg/kg linagliptīns: empagliflozīns (linagliptīna klīniskā iedarbība pārsniegta 3,8 reizes un empagliflozīna klīniskā iedarbība pārsniegta 7,8 reizes), kā arī grupā, kurā tika lietots empagliflozīns viens pats, taču netika konstatēti kontroles grupā. Šīs atrades klīniskais nozīmīgums joprojām ir neskaidrs.

Iedarbībā, kura pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkiem pēc terapeitiskās devas lietošanas, empagliflozīna un linagliptīna kombinācija nebija teratogēniska, un tai nebija toksiskas ietekmes uz mātīti. Pēc empagliflozīna viena paša, linagliptīna viena paša vai kombinēto līdzekļu lietošanas netika konstatēta nevēlama ietekme uz nieru attīstību.

#### Empagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, fertilitāti un agrīno embrija attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un suņiem toksicitātes pazīmes tika konstatētas, lietojot devas, kuras 10 vai vairāk reizi pārsniedza empagliflozīna klīnisko devu. Toksicitāte lielākoties atbilda sekundārajai farmakoloģijai saistībā ar glikozes izvadīšanu ar urīnu un elektrolītu disbalansu, tostarp ķermeņa masas un ķermeņa tauku daudzuma samazināšanos, palielinātu uztura patēriņu, caureju, dehidratāciju, glikozes līmeņa serumā samazināšanos un citu seruma parametru palielināšanos, liecinot par pastiprinātu proteīnu metabolismu un glikoneoģenēzi, urīna izmaiņām (piemēram, poliūriju un glikozūriju), kā arī mikroskopiskām izmaiņām (tostarp mineralizāciju nierēs un dažos mīkstajos un vaskulārajos audos). Veicot mikroskopiju, pierādījumi, kuri tika iegūti par pārlietu farmakoloģiju nierēs dažām sugām, bija tubulārā dilatācija, kā arī tubulārā un iegurņa mineralizācija, empagliflozīna iedarbības klīniskajam AUC (lietojot 25 mg devu) esot apmēram četrkārtīgām.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu žurku mātītēm līdz lielākajai devai 700 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 72 reizes lielākai empagliflozīna iedarbībai ar maksimālo klīnisko AUC. Žurku tēviņiem, lietojot lielākās devas, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 26-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, konstatēja ar terapiju saistītus, labdabīgus, vaskulārus, proliferatīvus mezenteriskā limfmezgla bojājumus (hemangiomas). Lietojot 300 mg/kg/dienā un vairāk, bet ne 100 mg/kg/dienā, kas atbilst apmēram 18-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, žurkām biežāk konstatēja intersticiālus šūnu audzējus sēkliniekos. Abi audzēji ir bieži žurkām, un ir maz ticams, ka tie varētu rasties cilvēkiem.

Empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu peļu mātītēm devās līdz 1 000 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 62-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Peļu tēviņiem, lietojot 1 000 mg/kg diennaktī, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst 11-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai, empagliflozīns izraisīja nieru audzējus. Šo audzēju darbības mehānisms ir atkarīgs no peļu tēviņu dabīgās predispozīcijas uz nieru patoloģiju, un attiecīgais metabolisma ceļš cilvēkiem nav raksturīgs. Peļu tēviņiem konstatētie nieru audzēji netiek uzskatīti par cilvēkiem raksturīgiem.

Iedarbībā, kura pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkiem pēc terapeitiskās devas lietošanas, empagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Empagliflozīna lietošana organoģenēzes periodā nebija teratogēniska. Tikai mātītēm toksiskās devās empagliflozīns izraisīja ekstremitāšu kaulu liekšanos žurkām, kā arī biežāku embrija/augļa bojāeju trušiem.

Empagliflozīna prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēja pēcnācēju svara pieauguma samazināšanos, iedarbībai mātītēm aptuveni 4 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko

empagliflozīna iedarbību. Šādu ietekmi nenovēroja, kad sistēmiskā iedarbība bija līdzīga maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Šīs atrades nozīme cilvēkiem nav skaidra.

Juvenīlās toksicitātes pētījumā, lietojot empagliflozīnu žurkām no postnatālā perioda 21. dienas līdz postnatālā perioda 90. dienai, nekaitīga, minimāla līdz vieglas formas nieru tubulārā un iegurņa dilatācija juvenīlām žurkām tika konstatēta tikai tad, kad lietotā deva bija 100 mg/kg dienā, kas ir 11-kārtīga maksimālā klīniskā deva 25 mg. Pēc 13 nedēļas ilga atlabšanas perioda, kurā zāles netika lietotas, šīs atrades netika konstatētas.

### Linagliptīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, fertilitāti un agrīno embrija attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un makaka sugas pērtiķiem toksicitātes pazīmes tika konstatētas, lietojot devas, kuras vairāk nekā 300 reizes pārsniedza linagliptīna klīnisko devu.

Pelēm un žurkām galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir aknas, nieres un kuņģa un zarnu trakts. Iedarbībai vairāk nekā 1500 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību, žurkām tika konstatētas reproduktīvos orgānus, vairogdziedzeri un limfoīdos orgānus ietekmējošas nevēlamas blakusparādības. Spēcīgas pseidoalerģiskas reakcijas novēroja suņiem, lietojot vidējas devas, kas sekundāri izraisīja kardiovaskulāras pārmaiņas, kuras uzskatīja par suņiem specifiskām. Makaka sugas pērtiķiem, iedarbībai vairāk nekā 450 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību, toksicitātes mērķa orgāni bija aknas, nieres, kuņģis, reproduktīvie orgāni, aizkrūtes dziedzeris, liesa un limfmezgli. Ja iedarbības līmenis vairāk nekā 100 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, galvenā atrade pērtiķiem bija kuņģa kairinājums.

Perorāli 2 gadus ilgi kancerogenitātes pētījumi žurkām un pelēm neliecināja par kancerogenitāti žurkām vai peļu tēviņiem. Nozīmīgi lielāku ļaundabīgas limfomas sastopamību tikai peļu mātītēm, lietojot lielāko devu (kas > 200 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam), neuzskata par nozīmīgu cilvēkiem. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, bažas par kancerogenitāti cilvēkiem nerodas.

Iedarbībā, kura vairāk nekā 900 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, linagliptīnam nebija nevēlamas ietekmes uz fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Linagliptīna lietošana organoģenēzes periodā nebija teratogēniska. Tikai mātītēm toksiskās devās linagliptīns izraisīja nelielu skeleta pārkaulošanās aizturi žurkām un biežāku embrija/augļa bojāeju trušiem.

Linagliptīna prenatalās un postnatalās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēja pēcnācēju svara pieauguma samazināšanos, iedarbībai uz mātītēm aptuveni 1500 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko linagliptīna iedarbību. Šādu ietekmi nenovēroja, kad sistēmiskā iedarbība 49 reizes pārsniedza maksimālo klīnisko linagliptīna iedarbību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

#### Tabletes kodols

Mannīts (E421)  
Preželatinēta ciete (kukurūzas)  
Kukurūzas ciete  
Kopovidons (K nominālā vērtība 28)  
Krosopovidons (B tips)  
Talks

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910  
Mannīts (E421)  
Talks  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 6000  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mannīts (E421)  
Preželatinēta ciete (kukurūzas)  
Kukurūzas ciete  
Kopovidons (K nominālā vērtība 28)  
Krosopovidons (B tips)  
Talks  
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910  
Mannīts (E421)  
Talks  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 6000  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/alumīnija, perforēti, dozējamo vienību blisteri.  
Iepakojuma lielumi: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 apvalkotās tabletes)

### Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 apvalkotās tabletes)

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 11. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes  
*empagliflozinum/linagliptinum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 x 1 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
14 x 1 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotās tabletes  
60 x 1 apvalkotās tabletes  
70 x 1 apvalkotās tabletes  
90 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1146/001 7 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/002 10 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/003 14 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/004 28 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/005 30 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/006 60 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/007 70 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/008 90 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/009 100 x 1 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Glyxambi 10 mg/5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**

**BLISTERIS (PERFORĒTS)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletes  
*empagliflozinum/linagliptinum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes  
*empagliflozinum/linagliptinum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 x 1 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
14 x 1 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotās tabletes  
60 x 1 apvalkotās tabletes  
70 x 1 apvalkotās tabletes  
90 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1146/010 7 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/011 10 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/012 14 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/013 28 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/014 30 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/015 60 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/016 70 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/017 90 x 1 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1146/018 100 x 1 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Glyxambi 25 mg/5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**

**BLISTERIS (perforēts)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletes  
*empagliflozinum/linagliptinum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes empagliflozinum/linagliptinum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Glyxambi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Glyxambi lietošanas
3. Kā lietot Glyxambi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Glyxambi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Glyxambi un kādam nolūkam tās lieto**

##### **Kas ir Glyxambi**

Glyxambi satur divas aktīvās vielas, ko sauc par empagliflozīnu un linagliptīnu. Katra no tām pieder zāļu grupai, ko sauc par „perorāliem pret diabēta līdzekļiem”. Tās ir iekšķīgi lietojamas zāles 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

##### **Kas ir 2. tipa cukura diabēts?**

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuru izraisa gan ģenētika, gan dzīvesveids. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzeris neizstrādā pietiekami daudz insulīna, lai nodrošinātu glikozes līmeņa kontroli asinīs, un organisms nespēj pilnvērtīgi izmantot tajā dabīgi izstrādāto insulīnu. Rezultāts ir augsta cukura koncentrācija asinīs, kas var izraisīt, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un asinsrites pasliktināšanos ķermeņa locekļos.

##### **Kā Glyxambi darbojas**

Empagliflozīns pieder zāļu grupai, ko sauc par nātrija - glikozes kotransportvielas 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) inhibitoriem. Tas darbojas, bloķējot SGLT-2 olbaltumvielu nierēs. Šī iedarbība izraisa asinīs esošā cukura (glikozes) izvadīšanu urīnā. Linagliptīns darbojas citādi – tas ļauj aizkuņģa dziedzerim izstrādāt vairāk insulīna, lai samazinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Tas tiek nodrošināts, bloķējot proteīnu, kura nosaukums ir DPP-4. Tādējādi Glyxambi samazina cukura daudzumu asinīs.

##### **Kādam nolūkam Glyxambi lieto**

- Glyxambi pievieno metformīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam, lai ārstētu 2. tipa cukura diabētu pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem, kuriem cukura diabētu neizdodas kontrolēt, lietojot metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu kombinācijā ar empagliflozīnu vai metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu kombinācijā ar linagliptīnu.
- Glyxambi var lietot arī kā alternatīvu atsevišķi lietotām empagliflozīna un linagliptīna tabletem. Ja Jūs lietojat šīs zāles, lai izvairītos no pārdozēšanas, neturpiniet lietot empagliflozīna un linagliptīna atsevišķās tabletes.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsu ieteikto diētu un fizisko aktivitāšu plānu.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Glyxambi lietošanas

### Nelietojiet Glyxambi šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret empagliflozīnu, linagliptīnu, jebkuru citu SGLT-2 inhibitoru (piem., dapagliflozīnu, kanagliflozīnu), jebkuru citu DPP-4-inhibitoru (piem., sitagliptīnu, vildagliptīnu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organisms vispār neizstrādā insulīnu). Glyxambi nedrīkst lietot 1. tipa cukura diabēta ārstēšanai;
- ja Jūs novērojat strauju ķermeņa masas samazināšanos, sliktu dūšu vai vemšanu, sāpes kuņģī, pārmērīgas slāpes, ātru un dziļu elpošanu, dezorientāciju, neparastu miegainību vai nogurumu, salkanu elpas aromātu, saldu vai metālisku garšu mutē, kā arī neparastu urīna vai sviedru aromātu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, jo šie simptomi var būt diabētiskās ketoacidozes pazīme – reta, bet nopietna, dažkārt dzīvību apdraudoša, problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu paaugstinātas ketonvielu koncentrācijas urīnā vai asinīs dēļ (tas ir redzams laboratorisko analīžu rezultātos). Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var tikt paaugstināts ilgstošas tukšas dūšas, pārmērīgas alkohola lietošanas, dehidratācijas vai pēkšņas insulīna devas samazināšanas gadījumā vai arī lielākas insulīna nepieciešamības dēļ, jo ir bijusi apjomīga operācija vai smaga slimība;
- ja Jūs lietojat citas pret diabēta zāles, kuras ir pazīstamas kā “sulfonilurīnvielas atvasinājumi” (piemēram, glimepirīdu, glipizīdu), un/vai lietojat insulīnu. Lietojot šīs zāles kopā ar Glyxambi, Jūsu ārsts, iespējams, samazinās to devu, lai izvairītos no cukura koncentrācijas asinīs pārliekas samazināšanās (hipoglikēmijas);
- ja Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts var ierobežot Jūsu dienas devu vai likt Jums lietot citas zāles (skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Glyxambi”);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi. Jūsu ārsts var ieteikt Jums lietot citas zāles;
- ja Jums varētu būt dehidratācijas risks, piemēram:
  - ja Jums ir vemšana, caureja vai drudzis, kā arī, ja Jūs nevarat ēst vai dzert;
  - ja lietojat zāles, kas pastiprina urīna veidošanos [diurētiskos līdzekļus] vai samazina asinsspiedienu;
  - ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem.Iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā, sadaļā „Dehidratācija”. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Glyxambi līdz atlabšanai, lai nepieļautu pārlietu organisma atūdeņošanu. Pajautājiet par dehidratācijas novēršanas veidiem;
- ja esat 75 gadus vecs vai vecāks, jo Jūs nedrīkstat uzsākt Glyxambi lietošanu.
- ja Jums asinīs ir palielinājusies sarkano asins šūnu proporcija (hematokrīts), kas redzams laboratorisko asins analīžu rezultātos (skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Sazinieties ar savu ārstu, ja ārstēšanas ar Glyxambi laikā konstatējat jebko no tālāk minētā:

- ja Jums ir akūta pankreatīta simptomi (piemēram, nepārejošas, stipras sāpes vēderā). Iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”. Jūsu ārstam, iespējams, būs jāmaina Jūsu ārstēšana;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija, kuru pavada drudzis. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Glyxambi līdz atlabšanai;
- ja Jums uz ādas parādās pūšļi, tas var liecināt par veselības problēmu, kuras nosaukums ir bullozais pemfigoīds. Jūsu ārsts var Jums likt pārtraukt lietot Glyxambi.

Ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties.

### Pēdu aprūpe

Tāpat kā visiem pacientiem ar cukura diabētu, ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus pārējos Jūsu veselības aprūpes speciālista sniegtos norādījumus attiecībā uz pēdu aprūpi.

### Nieru darbība

Pirms ārstēšanas ar Glyxambi uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā Jūsu ārsts pārbaudīs, cik labi darbojas Jūsu nieres.

### Glikoze urīnā

Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, Jums šo zāļu lietošanas laikā urīna analīzēs uzrādīsies cukurs.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo lietošana šiem pacientiem nav pētīta.

### **Citas zāles un Glyxambi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- citas pretdiabēta zāles (piemēram insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu). Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu, lai nepieļautu pārlietu cukura koncentrācijas asinīs samazināšanos;
- zāles, kuras lieto ūdens izvadīšanai no organisma (diurētiskos līdzekļus). Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Glyxambi;
- zāles, kuras var ietekmēt empagliflozīna vai linagliptīna sadalīšanos organismā (piemēram, rifampicīnu, kas ir antibiotisks līdzeklis, kuru lieto tuberkulozes ārstēšanai), vai noteiktas zāles, kuras lieto krampju ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu). Ir iespējama Glyxambi iedarbības pavājināšanās;
- litiju, jo Glyxambi var samazināt litija daudzumu asinīs.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Glyxambi kaitē nedzimušajam bērnam. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Glyxambi aktīvās vielas izdalās cilvēka pienā. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai Glyxambi ietekmē auglību (fertilitāti) cilvēkiem.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Glyxambi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu, ir iespējama pārlieta cukura koncentrācijas asinīs samazināšanās (hipoglikēmija), kuras iespējamie simptomi ir drebuļi, svīšana un redzes traucējumi, un var būt ietekmēta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Glyxambi lietošanas laikā Jūs konstatējat jebkuru no šiem simptomiem, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

## **3. Kā lietot Glyxambi**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Parasti sākumdeva ir viena Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotā tablete (10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna) vienu reizi dienā.

Jūsu ārsts izlems, vai Jums deva ir jāpalielina līdz vienai Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotajai tabletei (25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna) vienu reizi dienā. Ja Jūs jau lietojat 25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna atsevišķu tablešu veidā un vēlaties to vietā uzsākt lietot Glyxambi, Jūs varat sākt uzreiz ar Glyxambi 25 mg/5 mg.

### Nieru darbības traucējumi

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts, iespējams, ierobežos Jums lietojamo devu vai pieņems lēmumu nozīmēt citas zāles.

### Aknu darbības traucējumi

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi. Glyxambi lietošana nav ieteicama, un Jūsu ārsts, iespējams, pieņems lēmumu nozīmēt citas zāles.

### Gados vecāki cilvēki

Ir ļoti maza pieredze par lietošanu 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, uzsākt ārstēšanu ar Glyxambi nedrīkst.

### **Šo zāļu lietošana**

- Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.
- Glyxambi varat lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.
- Tableti var lietot jebkurā diennakts laikā. Tomēr centieties to lietot katru dienu vienā laikā. Tas palīdzēs atcerēties lietot zāles.

Ārsts Jums Glyxambi var parakstīt kopā ar citām pretdiabēta zālēm. Atcerieties, ka Jums jālieto visas zāles tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Atbilstoša diēta un fiziskā aktivitāte var palīdzēt organismam labāk izmantot asinīs esošo cukuru. Glyxambi lietošanas laikā ir ieteicams turpināt ievērot ārsta noteikto diētu un fizisko aktivitāšu programmu.

### **Ja esat lietojis Glyxambi vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi šo zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Glyxambi**

Aizmirstot lietot tableti, rīcība ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir 12 stundas vai vairāk, lietojiet Glyxambi, tiklīdz atceraties. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir mazāks par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Nelietojiet dubultu šo zāļu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Glyxambi**

Nepārtrauciet lietot šīs zāles bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pārtraucot lietot Glyxambi, Jums var palielināties cukura koncentrācija asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir jebkura no šīm blakusparādībām:**

**diabētiskā ketoacidoze, sastopama reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes ir šādas (skatīt arī 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināta ketonvielu koncentrācija urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- ātra un dziļa elpošana;
- dezorientācija;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salkans elpas aromāts, salda vai metāliska garša mutē vai neparasts urīna vai sviedru aromāts.

Minētais ir iespējams neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs rādītājiem. Jūsu ārsts var izlemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja konstatējat jebkuru no šīm blakusparādībām:**

Alerģiskas reakcijas – retāk (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, tostarp nātreni un sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkumu, kas var izraisīt elpošanas vai rīšanas traucējumus (angioedēma).

Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) – retāk

Šīs zāles var izraisīt pankreatītu, kurš parasti izpaužas kā nepārejošas, stipras sāpes vēderā (kuņģī), kuras var sniegties līdz mugurai un kurām bieži papildus ir slikta dūša vai vemšana. Jūsu ārstam būs jāmaina Jūsu ārstēšana.

Zema cukura koncentrācija asinīs (hipoglikēmija) – bieži (iespējama līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Ja lietojat Glyxambi kopā ar citām zālēm, kuras var izraisīt zemu cukura koncentrāciju asinīs (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu), ir iespējama cukura koncentrācijas asinīs pazemināšanās (hipoglikēmija). Pārāk zemas cukura koncentrācijas asinīs iespējamās pazīmes ir:

- drebuļi, svīšana, ļoti liela nemiera sajūta, ātra sirdsdarbība;
- pārlieds izsalkums, galvassāpes.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, konstatējot jebkuru no augšminētajām pazīmēm. Konstatējot zema cukura līmeņa asinīs simptomus, ēdiet glikozes tabletes, daudz cukura saturošu uz kodu vai dzeriet augļu sulu. Ja iespējams, izmēriet cukura daudzumu asinīs un atpūties.

Urīnceļu infekcija – bieži

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir:

- dedzinoša sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai sāpes muguras vidusdaļā (nieru infekcijas gadījumā).

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ ir iespējama pēkšņa nepieciešamība urinēt vai biežāka urinēšana, taču, ņemot vērā, ka tās var būt arī urīnceļu infekcijas pazīmes, konstatējot šo simptomu pastiprināšanos, ir jākonsultējas ar ārstu.

Organisma atūdeņošanās (dehidratācija) – retāk

Dehidratācijas pazīmes nav specifiskas, bet var ietvert:

- netipiskas slāpes;
- apreibuma sajūta vai reibonis pieceļoties;
- ģībšana vai samaņas zudums.

## Citas blakusparādības Glyxambi lietošanas laikā

### Bieži:

- rauga sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija (piemēram, piena sēnīte);
- deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts);
- klepus;
- lielāks urīna tilpums nekā parasti vai biežāka nepieciešamība urinēt;
- nieze;
- ādas izsitumi;
- palielināts amilāzes (enzīma) daudzums asinīs;
- palielināts lipāzes (aizkuņģa dziedzera enzīma) daudzums;
- slāpes;
- aizcietējums.

### Retāk:

- velkoša sajūta vai sāpes, iztukšojot urīnpūsli;
- veicot laboratoriskos izmeklējumus, var tikt konstatētas tauku koncentrācijas asinīs izmaiņas, palielināts sarkano asins šūnu daudzums (paaugstināts hematokrīts) un ar nieru darbību saistītas izmaiņas (samazināts filtrācijas ātrums un paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs).

### Reti:

- jēlumi mutes dobumā;
- starpenes nekrotizējošs fasciīts jeb Furnjē gangrēna, nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija.

### Ļoti reti:

- nieru iekaisums (tubulointerstiāls nefrīts).

### Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- pūšļu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Glyxambi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumus vai pazīmes, ka tas ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Glyxambi satur

#### Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes

- Aktīvās vielas ir empagliflozīns un linagliptīns. Katra apvalkotā tablete satur 10 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: mannīts (E421), preželatinēta ciete (kukurūzas), kukurūzas ciete, kopovidons, krospovidons, talks un magnija stearāts.  
Apvalks: hipromeloze, mannīts (E421), talks, titāna dioksīds (E171), makrogols 6000 un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

- Aktīvās vielas ir empagliflozīns un linagliptīns. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg empagliflozīna un 5 mg linagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: mannīts (E421), preželatinēta ciete (kukurūzas), kukurūzas ciete, kopovidons, krospovidons, talks un magnija stearāts.  
Apvalks: hipromeloze, mannīts (E421), talks, titāna dioksīds (E171), talks, makrogols (6000) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### Glyxambi ārējais izskats un iepakojums

Glyxambi 10 mg/5 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir blāvi dzeltenas, trīsstūrveidā izliektas, ar plakanām skaldnēm un slīpām malām. Tām vienā pusē ir “10/5”, bet otrā pusē – Boehringer Ingelheim logotips. Katra tabletes mala ir 8 mm gara.

Glyxambi 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir blāvi sārtas, trīsstūrveidā izliektas, ar plakanām skaldnēm un slīpām malām. Tām vienā pusē ir iespiedums “25/5”, bet otrā pusē – Boehringer Ingelheim logotips. Katra tabletes mala ir 8 mm gara.

Glyxambi ir pieejamas PVH/PVDH/alumīnija, perforētos, dozējamu vienību blisteros.

Iepakojuma lielumi ir 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

### Ražotājs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 05 5425 71

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.